

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película na cor amarelo pálido, triangulares arqueados, de face plana e bordos biselados. Num lado está gravado o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e no outro lado está gravado “10/5” (dimensão dos comprimidos: 8 mm por lado).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película na cor rosa pálido, triangulares arqueados, de face plana e bordos biselados. Num lado está gravado o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e no outro lado está gravado “25/5” (dimensão dos comprimidos: 8 mm por lado).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Glyxambi, associação de dose fixa de empagliflozina e linagliptina, é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2:

- para melhorar o controlo da glicemia quando a metformina e/ou sulfonilureia (SU) e um dos monocomponentes de Glyxambi não proporcionam um controlo da glicemia adequado
- quando já estão a ser tratados com a associação livre de empagliflozina e linagliptina

(Ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1 para os dados disponíveis relativamente às associações estudadas)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada é de um comprimido revestido por película de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg de empagliflozina com 5 mg de linagliptina) uma vez por dia.

Nos doentes que toleram esta dose inicial e necessitam de controlo glicémico adicional, a posologia pode ser aumentada para um comprimido revestido por película de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg de empagliflozina com 5 mg de linagliptina) uma vez por dia.

Quando Glyxambi é utilizado em associação com a metformina, a dose de metformina deve manter-se.

Quando Glyxambi é utilizado em associação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode ser considerada uma dose menor de sulfonilureia ou insulina, de modo a diminuir o risco de hipoglicemia (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

Os doentes que transitam de empagliflozina (dose de 10 mg ou 25 mg por dia) e linagliptina (dose 5 mg por dia) para Glyxambi devem receber na associação de dose fixa a mesma dose diária de empagliflozina e linagliptina que recebiam nos comprimidos em separado.

Doses esquecidas

Se for esquecida uma dose e faltarem 12 horas ou mais para a toma seguinte, a dose que foi esquecida deve ser tomada assim que o doente se lembrar. A dose seguinte deve ser tomada à hora habitual. Se for esquecida uma dose e faltarem menos de 12 horas para a toma seguinte, a dose que foi esquecida deve ser ignorada e a dose seguinte tomada à hora habitual. Não se deve tomar uma dose dupla para compensar uma dose que foi esquecida.

Populações especiais

Compromisso renal

A eficácia glicémica da empagliflozina depende da função renal. Para a redução do risco cardiovascular como terapêutica adjuvante ao tratamento padrão, deve utilizar-se uma dose de 10 mg de empagliflozina, uma vez por dia, em doentes com uma TFG_e inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver Tabela 1). Dado que a eficácia da redução glicémica da empagliflozina é reduzida em doentes com compromisso renal moderado e provavelmente ausente em doentes com compromisso renal grave, se houver necessidade de controlo glicémico adicional, deverá considerar-se a adição de outros agentes anti-hiperglicemiantes. Consulte a Tabela 1 para ver as recomendações para ajuste da dose, de acordo com a TFG_e ou a ClCr.

Tabela 1: Recomendações para ajuste da dose^a

TFGe (ml/min/1,73 m²) ou ClCr (ml/min)	Empagliflozina	Linagliptina
≥ 60	Iniciar com 10 mg. Nos doentes que toleram 10 mg e que requerem um controlo adicional da glicemia, a dose pode ser aumentada para 25 mg.	5 mg Não é necessário qualquer ajuste da dose de linagliptina.
45 a < 60	Iniciar com 10 mg. ^b Continuar com 10 mg nos doentes que já estejam a tomar empagliflozina.	
30 a < 45	Iniciar com 10 mg. ^b Continuar com 10 mg nos doentes que já estejam a tomar empagliflozina. ^b	
< 30	A empagliflozina não é recomendada.	

^a Ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2

^b doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida

Glyxambi não deve ser utilizado em doentes com doença renal em fase terminal (DRT) ou em doentes dialisados, uma vez que os dados disponíveis sobre a empagliflozina são insuficientes para dar suporte à utilização nestes doentes (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

A exposição à empagliflozina aumenta em doentes com compromisso hepático grave e a experiência terapêutica nestes doentes é limitada (ver secção 5.2). Consequentemente, não se recomenda a utilização de Glyxambi nesta população.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico com base na idade. Contudo, a função renal e o risco de depleção de volume devem ser tidos em consideração em doentes com idade igual ou superior a 75 anos (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Glyxambi em doentes pediátricos com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Um ensaio clínico não estabeleceu a eficácia da linagliptina em doentes pediátricos entre os 10 e os 17 anos de idade (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Por conseguinte, o tratamento de crianças e adolescentes com Glyxambi não é recomendado. Glyxambi não foi estudado em doentes pediátricos com menos de 10 anos de idade.

Modo de administração

Os comprimidos de Glyxambi são para utilização oral e podem ser tomados com ou sem alimentos, a qualquer hora do dia, em intervalos regulares. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer outro inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), a qualquer outro inibidor da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4), ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cetoacidose diabética

Foram notificados casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos que apresentaram risco de vida e casos fatais, em doentes tratados com inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina. Em alguns casos, a apresentação da condição foi atípica, tendo-se apenas observado um aumento moderado dos valores glicémicos, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Desconhece-se se é mais provável ocorrer CAD com doses mais elevadas de empagliflozina.

É necessário considerar o risco de CAD na eventualidade de ocorrerem sintomas inespecíficos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dores abdominais, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência involuntárias. Caso estes sintomas ocorram, os doentes devem ser imediatamente examinados para verificar a eventual presença de cetoacidose, independentemente dos níveis glicémicos.

Nos doentes em que se suspeitar ou diagnosticar CAD, o tratamento com empagliflozina deve ser imediatamente descontinuado.

O tratamento deve ser interrompido em doentes hospitalizados para intervenções cirúrgicas major ou devido a doenças agudas graves. Recomenda-se a monitorização dos níveis de cetonas nestes doentes. É preferível a medição dos níveis de cetonas no sangue em vez de na urina. O tratamento com

empagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetonas forem normais e o estado do doente estiver estabilizado.

Antes de iniciar a empagliflozina, deve ter-se em atenção fatores na história clínica do doente que possam aumentar a predisposição para cetoacidose.

Foram observadas cetoacidose diabética prolongada e glicosúria prolongada com a empagliflozina. A cetoacidose diabética pode durar mais tempo após a descontinuação da empagliflozina do que o esperado com base na semivida plasmática (ver secção 5.2). Fatores independentes da empagliflozina, como a deficiência de insulina, podem estar envolvidos em períodos prolongados de cetoacidose diabética.

Os doentes que possam correr um maior risco de sofrer CAD são os doentes com baixa reserva funcional de células beta (p. ex., doentes com diabetes tipo 2 com valores baixos de peptídeo C, com diabetes autoimune latente do adulto (LADA) ou doentes com história de pancreatite), doentes com patologias que impliquem restrições no consumo de alimentos ou desidratação grave, doentes com doses de insulina reduzidas e doentes com maiores necessidades de insulina devido a doenças agudas, cirurgia ou abuso de álcool. Nestes doentes, os inibidores do SGLT2 devem ser usados com precaução.

Não se recomenda recomeçar o tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com CAD prévia durante o tratamento com um inibidor do SGLT2, a não ser que outro fator precipitante tenha sido inequivocamente identificado e resolvido.

Glyxambi não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1. Os dados de um programa de ensaios clínicos em doentes com diabetes tipo 1 demonstraram um aumento na frequência da ocorrência de CAD para casos frequentes em doentes tratados com 10 mg e 25 mg de empagliflozina, como adjuvante da insulina, em comparação com o placebo.

Compromisso renal

Em doentes com TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² ou ClCr < 60 ml/min, a dose diária de empagliflozina/linagliptina é limitada a 10 mg/5 mg (ver secção 4.2). A associação empagliflozina/linagliptina não é recomendada quando a TFGe se encontra abaixo de 30 ml/min/1,73 m² ou a ClCr se encontra abaixo de 30 ml/min. A associação empagliflozina/linagliptina não deve ser utilizada em doentes com DRT ou em doentes dialisados. Os dados disponíveis são insuficientes para dar suporte à utilização nestes doentes (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

Monitorização da função renal

É recomendada a avaliação da função renal conforme se segue:

- antes de iniciar a terapêutica com empagliflozina/linagliptina e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos uma vez por ano (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).
- antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante que possa ter um impacto negativo sobre a função renal.

Lesão hepática

Foram notificados casos de lesão hepática com a empagliflozina em ensaios clínicos. Não foi estabelecida uma relação causal entre a empagliflozina e as lesões hepáticas.

Hematócrito elevado

Foi observada uma elevação do hematócrito no tratamento com a empagliflozina (ver secção 4.8). Os doentes com elevações acentuadas do hematócrito devem ser monitorizados e investigados para detetar eventual doença hematológica subjacente.

Doença renal crónica

Existe experiência com a empagliflozina no tratamento da diabetes em doentes com doença renal crónica (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²), com e sem albuminúria. Os doentes com albuminúria poderão beneficiar mais de tratamento com a empagliflozina.

Risco de depleção de volume

Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial (ver secção 5.1). É, portanto, necessária precaução em doentes para quem a redução da tensão arterial induzida pela empagliflozina possa constituir um risco, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva (p. ex., tiazidas e diuréticos da ansa, ver também secção 4.5) com antecedentes de hipotensão ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.

No caso de doentes a tomar empagliflozina em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volemia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. Deve ponderar-se interromper temporariamente o tratamento com Glyxambi até que a perda de líquidos seja corrigida.

Idosos

Foi notificado um maior risco de reações adversas de depleção de volume em doentes com idade igual ou superior a 75 anos tratados com empagliflozina, em especial na dose de 25 mg/dia (ver secção 4.8). Assim, deve ser dada atenção especial ao volume ingerido em caso de administração concomitante com medicamentos que possam levar a depleção de volume (por ex. diuréticos, inibidores da ECA).

Infeções do trato urinário

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, a incidência de infeções do trato urinário foi, no geral, semelhante entre os doentes tratados com Glyxambi e os doentes tratados com empagliflozina ou linagliptina. A incidência de infeções do trato urinário teve uma frequência comparável à dos ensaios clínicos da empagliflozina (ver secção 4.8).

Num conjunto de ensaios clínicos com dupla ocultação, controlados por placebo, com uma duração de 18 a 24 semanas, a frequência global de infeção do trato urinário, notificada como acontecimento adverso, foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina 25 mg e com placebo e mais elevada em doentes tratados com empagliflozina 10 mg (ver secção 4.8). Foram notificados casos pós-comercialização de infeções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e urosepsis, em doentes tratados com empagliflozina. Nos ensaios clínicos, não houve notificações de pielonefrite e urosepsis em doentes tratados com Glyxambi. No entanto, a interrupção temporária de Glyxambi deve ser considerada em doentes com infeções complicadas do trato urinário.

Fasceíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier)

Foram notificados casos de fasceíte necrotizante perineal (também designada por “gangrena de Fournier”) em doentes do sexo feminino e masculino tratados com inibidores do SGLT2, incluindo a empagliflozina. É uma reação rara, mas grave e potencialmente fatal, que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica no caso de apresentarem uma combinação de sintomas: dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Tenha em atenção que a fasceíte necrotizante pode ser antecedida de infeção urogenital ou abscesso perineal. Em caso de suspeita de gangrena de Fournier, Glyxambi deve ser interrompido e imediatamente iniciado o tratamento (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Amputações dos membros inferiores

Observou-se um aumento dos casos de amputação dos membros inferiores (sobretudo dos dedos dos pés) em ensaios clínicos de longa duração realizados com outro inibidor do SGLT2. Desconhece-se se esta observação constitui um efeito de classe. Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante aconselhar os doentes sobre os cuidados preventivos de rotina a ter com os pés.

Análises laboratoriais da urina

Devido ao mecanismo de ação da empagliflozina, os doentes tratados com Glyxambi obterão um resultado positivo para a glicose na urina.

Interferência com o ensaio 1,5-anidroglucitol (1,5-AG)

Não se recomenda a monitorização do controlo glicémico com o ensaio 1,5-AG, uma vez que as medições do 1,5-AG não são fidedignas na avaliação do controlo glicémico em doentes tratados com inibidores do SGLT2. Recomenda-se a utilização de métodos alternativos para a monitorização do controlo glicémico.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Foi observada pancreatite aguda em doentes a tomar linagliptina. Num ensaio de segurança cardiovascular e renal (CARMELINA), com um período de observação mediano de 2,2 anos, foi relatada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina e em 0,1% dos doentes tratados com placebo. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda.

Se houver suspeita de pancreatite, Glyxambi deve ser interrompido; se houver confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com Glyxambi não deve ser retomado. Deve haver precaução em doentes com história de pancreatite.

Penfigoide bolhoso

Foi observado penfigoide bolhoso em doentes a tomar linagliptina. No ensaio CARMELINA, foi relatado penfigoide bolhoso em 0,2% dos doentes a fazerem tratamento com linagliptina e em nenhum doente com placebo. Caso se suspeite de penfigoide bolhoso, Glyxambi deve ser descontinuado.

Utilização com medicamentos suscetíveis de causarem hipoglicemia

A empagliflozina e a linagliptina individualmente revelaram uma incidência de hipoglicemia comparável à de placebo, quando usadas em monoterapia ou em associação com outros antidiabéticos sem efeitos conhecidos ao nível da hipoglicemia (p. ex., metformina, tiazolidinedionas). Quando utilizadas em associação com antidiabéticos suscetíveis de causarem hipoglicemia (p. ex., sulfonilureias e/ou insulina), a incidência de hipoglicemia com ambos os fármacos aumentou (ver secção 4.8).

Não existem dados sobre o risco hipoglicémico de Glyxambi quando utilizado com insulina e/ou uma sulfonilureia. Contudo, recomenda-se precaução na utilização de Glyxambi em associação com antidiabéticos. Pode considerar-se uma redução da dose da sulfonilureia ou da insulina (ver secções 4.2 e 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com Glyxambi e outros medicamentos; contudo, foram realizados estudos desta natureza com as substâncias ativas individuais.

Com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos, não é recomendado qualquer ajuste posológico de Glyxambi quando coadministrado com medicamentos habitualmente prescritos, exceto os mencionados adiante.

Interações farmacodinâmicas

Insulina e sulfonilureias

A insulina e as sulfonilureias podem aumentar o risco de hipoglicemia. Por conseguinte, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou de sulfonilureias para diminuir o risco de hipoglicemia quando utilizadas em associação com Glyxambi (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Diuréticos

A empagliflozina pode aumentar o efeito diurético das tiazidas e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre a empagliflozina

A empagliflozina é maioritariamente excretada na forma inalterada. Uma fração menor é metabolizada por uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferases (UGT); assim, não é de esperar que os inibidores das UGT tenham um efeito clinicamente relevante na empagliflozina (ver secção 5.2). O efeito da indução das UGT (p. ex., indução pela rifampicina ou fenitoína) sobre a empagliflozina não foi investigado. O tratamento concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT não é recomendado devido ao risco potencial de diminuição da eficácia da empagliflozina. Se um indutor destas enzimas UGT tiver de ser coadministrado, é conveniente monitorizar o controlo glicémico a fim de avaliar a resposta ao Glyxambi.

A administração concomitante de empagliflozina com probenecida, um inibidor das enzimas UGT e do transportador aniónico orgânico 3 (OAT3), resultou num aumento de 26% das concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da empagliflozina e de 53% da área sob a curva de concentração-tempo (AUC). Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Num estudo de interação com o gemfibrozil, um inibidor *in vitro* dos transportadores OAT3 e OATP1B1/1B3, a C_{max} da empagliflozina aumentou em 15% e a AUC em 59%, após a administração concomitante. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A inibição dos transportadores OATP1B1/1B3 pela administração concomitante com rifampicina, resultou num aumento de 75% da C_{max} e de 35% da AUC da empagliflozina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Estudos de interação sugerem que a farmacocinética da empagliflozina não foi influenciada pela administração concomitante com metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamilo, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efeitos da empagliflozina sobre outros medicamentos

A empagliflozina poderá aumentar a excreção de lítio pelos rins e os níveis de lítio no sangue poderão diminuir. As concentrações séricas de lítio devem ser monitorizadas com maior frequência após o início da empagliflozina e as respetivas alterações da dose. Encaminhe, por favor, o doente para o médico que prescreveu o lítio para proceder à monitorização da concentração sérica de lítio.

Estudos de interação, realizados com voluntários saudáveis, sugerem que a empagliflozina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, sinvastatina, varfarina, ramipril, digoxina, diuréticos e contraceptivos orais.

Efeitos de outros medicamentos sobre a linagliptina

A administração concomitante de rifampicina diminuiu a exposição a linagliptina em 40%, sugerindo que a eficácia da linagliptina pode diminuir quando administrada em associação com um indutor forte da glicoproteína P (gp-P) ou da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP), sobretudo quando estes são administrados a longo prazo (ver secção 5.2). A administração concomitante com outros indutores potentes da gp-P e da CYP3A4, tais como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, não foi estudada.

A administração concomitante de uma única dose oral de 5 mg de linagliptina e várias doses orais de 200 mg de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da CYP3A4, aumentou a AUC e a C_{max} da linagliptina aproximadamente duas e três vezes, respetivamente. As concentrações livres, que são normalmente inferiores a 1% à dose terapêutica de linagliptina, aumentaram 4 a 5 vezes após a administração concomitante com ritonavir. Simulações de concentrações plasmáticas no estado estacionário de linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento da exposição não está associado a um aumento da acumulação. Estas alterações da farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Por conseguinte, não são de esperar interações clinicamente relevantes com outros inibidores da glicoproteína-P/CYP3A4.

Estudos de interação realizados com voluntários saudáveis sugerem que a farmacocinética da linagliptina não foi influenciada pela administração concomitante de metformina e glibenclamida.

Efeitos da linagliptina sobre outros medicamentos

A linagliptina é um inibidor competitivo fraco da isoenzima CYP3A4 e um inibidor fraco a moderado baseado no mecanismo desta isoenzima, mas não inibe outras isoenzimas do CYP. Não é um indutor de isoenzimas do CYP. A linagliptina é um substrato da glicoproteína-P e inibe com baixa potência o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína-P.

A linagliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina, empagliflozina ou dos contraceptivos orais, apresentando provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interações medicamentosas com substratos da CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, gp-P e do transportador catiónico orgânico (OCT).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de empagliflozina e linagliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que a empagliflozina e a linagliptina atravessam a placenta durante a parte final da gestação, mas não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos no desenvolvimento embrionário inicial quer com empagliflozina quer com linagliptina (ver secção 5.3). Os estudos em animais com empagliflozina revelaram efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Glyxambi durante a gravidez.

Amamentação

Não estão disponíveis dados em seres humanos sobre a excreção de empagliflozina e linagliptina no leite. Os dados não-clínicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina e linagliptina no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos ou lactentes. Glyxambi não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados ensaios sobre o efeito de Glyxambi ou das suas substâncias ativas individuais na fertilidade humana. Os estudos não-clínicos com empagliflozina e linagliptina, individualmente, não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Glyxambi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de modo a evitar a hipoglicemia ao conduzir e utilizar máquinas, principalmente quando Glyxambi é utilizado em associação com outros medicamentos antidiabéticos suscetíveis de causar hipoglicemia (p. ex., insulina e respetivos análogos, sulfonilureias).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foi infeção do trato urinário (7,5% com Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina e 8,5% com Glyxambi 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina) (ver Descrição de reações adversas selecionadas). As reações adversas mais graves foram cetoacidose (< 0,1%), pancreatite (0,2%), hipersensibilidade (0,6%) e hipoglicemia (2,4%) (ver secção 4.4).

No geral, o perfil de segurança de Glyxambi esteve em linha com os perfis de segurança das substâncias ativas individuais (empagliflozina e linagliptina). Não foram identificadas reações adversas adicionais com Glyxambi.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas apresentadas na tabela seguinte (ver Tabela 2) são indicadas por classe de sistemas de órgãos e baseiam-se nos perfis de segurança da empagliflozina e da linagliptina em monoterapia. Por definição, as categorias de frequência são muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$, < $1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$, < $1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, < $1/1000$), muito raro (< $1/10\,000$) ou frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Lista tabelar de reações adversas (MedDRA) notificadas em ensaios controlados com placebo e baseada na experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequente	Infeção do trato urinário ^{1,*} (incluindo pielonefrite e urosepsis) ⁴
	Frequente	Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais ^{1,*}
	Frequente	Nasofaringite ²
	Raro	Fasceíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier) [#]
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Hipersensibilidade ²
	Pouco frequente	Angioedema ^{3,4} , urticária ^{3,4}
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina) [*]
	Frequente	Sede
	Raro	Cetoacidose diabética ^{4,#}
Vasculopatias	Pouco frequente	Depleção de volume ^{1,*,b}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse ²

Doenças gastrointestinais	Frequente Pouco frequente Raro	Obstipação Pancreatite ² Ulceração da boca ³
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente Frequente Desconhecida	Prurido ¹ Erupção cutânea ^{3,4} Penfigoide bolhoso ^{2,a}
Doenças renais e urinárias	Frequente Pouco frequente Muito raro	Micção aumentada ^{1,*} Disúria ¹ Nefrite túbulo-intersticial ⁴
Exames complementares de diagnóstico	Frequente Frequente Pouco frequente Pouco frequente Pouco frequente	Amilase aumentada ² Lipase aumentada ² Hematócrito aumentado ^{1,5} Aumento dos níveis séricos de lípidos ^{1,6} Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular ^{1,*}

¹ derivado da experiência com empagliflozina

² derivado da experiência com linagliptina

³ derivado da experiência pós-comercialização com linagliptina

⁴ derivado da experiência pós-comercialização com empagliflozina

⁵ A variação média do hematócrito desde o valor basal foi de 3,3% e de 4,2% para Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg, respetivamente, em comparação com 0,2% para o placebo. Num ensaio clínico com empagliflozina, os valores do hematócrito regressaram aos valores basais após um período de seguimento de 30 dias após a paragem do tratamento.

⁶ O aumento percentual médio em relação ao valor basal para Glyxambi 10 mg/5 mg e 25 mg/5 mg *versus* placebo foi de, respetivamente, 3,2% e 4,6% *versus* 0,5% para o colesterol total; 8,5% e 6,2% *versus* 0,4% para o colesterol HDL; 5,8% e 11,0% *versus* 3,3% para o colesterol LDL; -0,5% e 3,3% *versus* 6,4% para os triglicéridos.

^a No ensaio CARMELINA (ver secção 5.1), foi relatado penfigoide bolhoso em 0,2% dos doentes tratados com linagliptina e em nenhum doente tratado com placebo.

^b Os dados agrupados dos ensaios da empagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca (nos quais metade dos doentes tinha diabetes *mellitus* tipo 2) mostraram uma frequência mais elevada de depleção de volume (“muito frequentes”: 11,4% com empagliflozina *versus* 9,7% com placebo).

ver secção 4.4

* para mais informações, ver subsecção abaixo

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Nos ensaios clínicos agrupados de Glyxambi em doentes com diabetes tipo 2 e controlo glicémico inadequado, sob tratamento de base com metformina, a frequência dos acontecimentos hipoglicémicos notificados foi de 2,4%. A incidência de acontecimentos hipoglicémicos confirmados foi baixa (< 1,5%). Não houve diferença assinalável da incidência entre doentes tratados com diferentes dosagens de Glyxambi comparativamente aos doentes tratados com empagliflozina ou linagliptina.

Um doente tratado com Glyxambi sofreu um acontecimento hipoglicémico importante (por definição, um acontecimento com necessidade de assistência) confirmado (definido pelo investigador) nos ensaios controlados com substâncias ativas ou com placebo (frequência global de 0,1%).

Com base na experiência com empagliflozina e linagliptina, é de esperar que ocorra um aumento do risco de hipoglicemia no tratamento concomitantemente com insulina e/ou sulfonilureia (ver secção 4.4 e informações adiante).

Hipoglicemia com empagliflozina

A frequência da hipoglicemia dependeu da terapêutica de base nos vários ensaios e foi semelhante entre a empagliflozina e o placebo em monoterapia, em associação com metformina e em associação com pioglitazona +/- metformina. A frequência de doentes com hipoglicemia aumentou em doentes tratados com empagliflozina, em comparação com placebo, quando utilizada em terapêutica de

associação com metformina e uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 16,1%; empagliflozina 25 mg: 11,5%; placebo: 8,4%), terapêutica de associação com insulina basal +/- metformina e +/- uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 19,5%; empagliflozina 25 mg: 28,4%; placebo: 20,6% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pôde ser ajustada; empagliflozina 10 mg e 25 mg: 36,1%; placebo 35,3% ao longo do ensaio de 78 semanas) e terapêutica de associação com insulina MDI com ou sem metformina (empagliflozina 10 mg: 39,8%; empagliflozina 25 mg: 41,3%; placebo: 37,2% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pôde ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 51,1%; empagliflozina 25 mg: 57,7%; placebo 58% ao longo do ensaio de 52 semanas).

Hipoglicemia importante com empagliflozina (acontecimentos com necessidade de assistência)

A frequência de doentes com acontecimentos hipoglicêmicos importantes foi baixa (< 1%) e semelhante entre empagliflozina e placebo em monoterapia, em associação com metformina +/- sulfonilureia e em associação com pioglitazona +/- metformina.

A frequência de doentes com acontecimentos hipoglicêmicos importantes aumentou em doentes tratados com empagliflozina, em comparação com placebo, quando utilizada como terapêutica de associação com insulina basal +/- metformina e +/- uma sulfonilureia (empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%; placebo: 0% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pôde ser ajustada; empagliflozina 10 mg: 0%; empagliflozina 25 mg: 1,3%; placebo 0% ao longo do ensaio de 78 semanas) e terapêutica de associação com insulina MDI com ou sem metformina (empagliflozina 10 mg: 1,6%; empagliflozina 25 mg: 0,5%; placebo: 1,6% durante as primeiras 18 semanas de tratamento quando a insulina não pôde ser ajustada e ao longo do ensaio de 52 semanas).

Hipoglicemia com linagliptina

O acontecimento adverso mais frequentemente notificado nos ensaios clínicos com linagliptina foi hipoglicemia, observada na terapêutica de associação tripla linagliptina + metformina + sulfonilureia (22,9% versus 14,8% com placebo).

As hipoglicemias verificadas nos ensaios controlados com placebo (10,9%; N = 471) foram ligeiras (80%; N = 384), moderadas (16,6%; N = 78) ou graves (1,9%; N = 9) em termos de intensidade.

Infeção do trato urinário

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, não se verificou diferença assinalável da frequência de infeções do trato urinário em doentes tratados com Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) comparativamente aos doentes tratados com empagliflozina e linagliptina. As frequências foram comparáveis às verificadas nos ensaios clínicos de empagliflozina (ver também secção 4.4).

Nos ensaios de empagliflozina, a frequência global de infeção do trato urinário foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina 25 mg e com placebo (7,0% e 7,2%), tendo sido mais elevada nos doentes tratados com empagliflozina 10 mg (8,8%). Tal como para o placebo, a infeção do trato urinário foi notificada mais frequentemente para a empagliflozina em doentes com antecedentes de infeções crónicas ou recorrentes do trato urinário. A intensidade das infeções do trato urinário, notificadas como ligeiras, moderadas e graves, foi semelhante à verificada com placebo. A infeção do trato urinário foi notificada mais frequentemente em doentes do sexo feminino tratados com empagliflozina, em comparação com placebo, mas o mesmo não se verificou nos doentes do sexo masculino.

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infeções genitais

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, as infeções genitais em doentes tratados com Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) foram notificadas mais frequentemente do que nos doentes tratados com linagliptina, mas menos frequentemente do que nos tratados com

empagliflozina. No geral, as frequências com Glyxambi foram comparáveis às verificadas nos ensaios clínicos de empagliflozina.

Nos ensaios com empagliflozina, a monilíase vaginal, a vulvovaginite, a balanite e outras infecções genitais foram notificadas com maior frequência em doentes tratados com empagliflozina 10 mg (4,0%) e empagliflozina 25 mg (3,9%) do que com placebo (1,0%). Em doentes do sexo feminino, estas infecções foram notificadas mais frequentemente com empagliflozina do que com placebo, sendo que a diferença de frequência foi menos pronunciada em doentes do sexo masculino. As infecções do aparelho genital foram de intensidade ligeira e moderada e nenhuma apresentou intensidade grave.

Foram notificados casos de fimose/fimose adquirida, concomitantemente com infecções genitais e, nalguns casos, foi necessária a circuncisão.

Micção aumentada

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, o aumento da micção em doentes tratados com Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) foi notificado com mais frequência do que com linagliptina e com frequência semelhante à verificada com empagliflozina. No geral, as frequências com Glyxambi foram comparáveis às verificadas nos ensaios clínicos de empagliflozina.

Nos ensaios clínicos com empagliflozina, a micção aumentada (que inclui os termos predefinidos polaquiúria, poliúria e noctúria) foi observada com maior frequência em doentes tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5%; empagliflozina 25 mg: 3,3%) do que com o placebo (1,4%). A micção aumentada foi em geral de intensidade ligeira a moderada. A frequência de notificações de noctúria foi comparável entre o placebo e a empagliflozina (< 1%).

Depleção de volume

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, não se verificou diferença assinalável na frequência de depleção de volume em doentes tratados com Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) comparativamente à verificada nos doentes tratados com empagliflozina e linagliptina. As frequências foram comparáveis às verificadas nos ensaios clínicos de empagliflozina.

Nos ensaios clínicos com empagliflozina, a frequência global de depleção de volume (incluindo os termos predefinidos: tensão arterial (em ambulatório) diminuída, tensão arterial sistólica diminuída, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante em doentes tratados com empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6%; empagliflozina 25 mg: 0,4%) e com placebo (0,3%). A frequência de episódios de depleção de volume foi maior em doentes com idade igual ou superior a 75 anos tratados com empagliflozina 10 mg (2,3%) ou com empagliflozina 25 mg (4,3%), em comparação com o placebo (2,1%).

Aumento do nível sanguíneo de creatinina/Diminuição da taxa de filtração glomerular

Nos ensaios clínicos com Glyxambi, a frequência de doentes com aumento dos níveis sanguíneos de creatinina (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) e diminuição da taxa de filtração glomerular (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) foi comparável com as notificadas nos ensaios clínicos da empagliflozina.

Nos ensaios clínicos com empagliflozina, as frequências globais dos doentes com aumento do nível sanguíneo de creatinina e com diminuição da taxa de filtração glomerular foram semelhantes entre a empagliflozina e o placebo (o nível sanguíneo de creatinina aumentou: empagliflozina 10 mg 0,6%; empagliflozina 25 mg 0,1%; placebo 0,5%; a taxa de filtração glomerular diminuiu: empagliflozina 10 mg 0,1%; empagliflozina 25 mg 0%; placebo 0,3%).

Idosos

Nos ensaios clínicos, dezanove doentes com 75 anos de idade ou mais foram tratados com Glyxambi. Nenhum doente tinha mais de 85 anos de idade. O perfil de segurança de Glyxambi não diferiu nos idosos. Com base nas experiências com empagliflozina, os doentes idosos podem correr um risco acrescido de depleção de volume (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Globalmente, nos ensaios clínicos em doentes pediátricos com diabetes *mellitus* tipo 2, com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos, o perfil de segurança da empagliflozina ou da linagliptina foi semelhante ao observado na população adulta. No entanto, registaram-se taxas globais mais altas de hipoglicemia nos doentes agrupados no grupo da empagliflozina em comparação com o grupo do placebo (empagliflozina 10 mg e 25 mg, agrupados: 23,1%, placebo: 9,4%). Nenhum destes acontecimentos foi grave ou exigiu assistência.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em ensaios clínicos controlados, doses individuais até 800 mg de empagliflozina (equivalentes a 32 vezes a dose diária máxima recomendada) em voluntários saudáveis e doses múltiplas diárias até 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 vezes a dose diária máxima recomendada) em doentes com diabetes tipo 2 não revelaram qualquer toxicidade. A empagliflozina fez aumentar a excreção de glicose na urina, com consequente aumento do volume de urina. O aumento observado do volume urinário não foi dependente da dose. Não há experiência com doses superiores a 800 mg em seres humanos.

Em ensaios clínicos controlados com indivíduos saudáveis, doses únicas até 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 vezes a dose recomendada) foram geralmente bem toleradas. Não há experiência com doses superiores a 600 mg em seres humanos.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas habituais de suporte, nomeadamente, remover o medicamento não absorvido do trato gastrointestinal, fazer monitorização clínica e instituir as medidas clínicas necessárias.

A remoção de empagliflozina por hemodiálise não foi investigada. Não é de esperar que a linagliptina seja eliminada, em grau significativo do ponto de vista terapêutico, por hemodiálise ou diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, associações de medicamentos anti-hiperglicemiantes orais, código ATC: A10BD19

Mecanismo de ação

Glyxambi combina dois medicamentos anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico nos doentes com diabetes tipo 2: a empagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2), e a linagliptina, um inibidor da DPP-4.

Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competitivo reversível, altamente potente (IC_{50} de 1,3 nmol) e seletivo do SGLT2. A empagliflozina não inibe outros transportadores da glicose importantes para o transporte da glicose para os tecidos periféricos, sendo 5000 vezes mais seletiva para o SGLT2 do que para o SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino.

O SGLT2 apresenta uma elevada expressão no rim, ao passo que a expressão noutros tecidos é muito reduzida ou inexistente. Como transportador predominante, é responsável pela reabsorção da glicose a partir do filtrado glomerular de volta para a circulação. Em doentes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, uma quantidade maior de glicose é filtrada e reabsorvida.

A empagliflozina melhora o controlo glicémico em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 ao reduzir a reabsorção renal da glicose. A quantidade de glicose removida pelos rins através deste mecanismo glicurético depende da glicemia e da TFG. A inibição do SGLT2 em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperglicemia leva a um excesso de excreção de glicose na urina. Adicionalmente, o início da terapêutica com empagliflozina leva a um aumento da excreção de sódio, resultando numa diurese osmótica e diminuição do volume intravascular.

Em doentes com diabetes tipo 2, a excreção urinária da glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e foi contínua ao longo do intervalo posológico de 24 horas. O aumento da excreção urinária de glicose manteve-se até ao final do período de tratamento de 4 semanas, com uma média de aproximadamente 78 g/dia. Este aumento da excreção urinária de glicose provocou uma redução imediata dos níveis plasmáticos de glicose em doentes com diabetes tipo 2.

A empagliflozina melhora a glicemia plasmática em jejum e pós-prandial. O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da via metabólica da insulina, o que contribui para um risco reduzido de hipoglicemia. Foi observada uma melhoria dos marcadores alternativos da função das células beta, incluindo o Modelo de Avaliação da Homeostase β (*Homeostasis Model Assessment- β* - HOMA β). Adicionalmente, a excreção urinária de glicose desencadeia perda calórica, associada a perda de gordura corporal e a redução do peso corporal. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese, o que poderá contribuir para a diminuição sustentada e moderada da tensão arterial. A glicosúria, natriurese e diurese osmótica observadas com a empagliflozina podem contribuir para a melhoria dos resultados cardiovasculares.

Linagliptina

A linagliptina é um inibidor da DPP-4, uma enzima envolvida na inativação das hormonas incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo-1 semelhante ao glucagon e polipeptídeo insulínico dependente da glicose). Estas hormonas são rapidamente degradadas pela enzima DPP-4. Ambas as hormonas incretinas estão envolvidas na regulação fisiológica da homeostase da glicose. As incretinas são segregadas a um baixo nível basal ao longo do dia, e o seu nível eleva-se imediatamente a seguir às refeições. A GLP-1 e a GIP aumentam a biossíntese e a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas na presença de níveis glicémicos normais e elevados. Além disso, a GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, originando uma diminuição da produção hepática de glicose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz e reversível à DPP-4, originando assim uma elevação sustentada dos níveis de incretinas e um prolongamento da sua atividade. A linagliptina aumenta de forma dependente da glicose a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon, o que resulta numa melhoria global da homeostase da glicose. A linagliptina liga-se

seletivamente à DPP-4, demonstrando uma seletividade > 10 000 vezes por comparação com a seletividade para DPP-8 ou DPP-9 *in vitro*.

Eficácia e segurança clínicas

No total, foram tratados em ensaios clínicos 2173 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controlo glicémico inadequado para avaliar a segurança e a eficácia de Glyxambi; 1005 doentes foram tratados com Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina ou 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina. Nos ensaios clínicos, os doentes foram tratados durante 24 ou 52 semanas.

Glyxambi associado a metformina

Num ensaio de desenho fatorial, doentes inadequadamente controlados com metformina foram tratados durante 24 semanas com Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg ou linagliptina 5 mg. O tratamento com Glyxambi resultou numa melhoria estatisticamente significativa da HbA_{1c} (ver Tabela 3) e da glicemia plasmática em jejum (GPJ) relativamente a linagliptina 5 mg e também a empagliflozina 10 mg ou 25 mg. Glyxambi também proporcionou uma melhoria estatisticamente significativa do peso corporal relativamente a linagliptina 5 mg.

Tabela 3 Parâmetros de eficácia no ensaio clínico de comparação de Glyxambi com as substâncias ativas individuais como terapêutica de associação em doentes inadequadamente controlados com metformina

	Glyxambi 25 mg/ 5 mg	Glyxambi 10 mg/ 5 mg	Empagliflozi na 25 mg	Empagliflozi na 10 mg	Linagliptin a 5 mg
Parâmetro de avaliação primário: HbA_{1c} (%) – 24 semanas					
Número de doentes analisados (N)	134	135	140	137	128
Média do valor inicial (EP)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Variação em relação ao valor inicial na semana 24 ¹ : - média ajustada ² (EP)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparação vs. empagliflozina ¹ : - média ajustada ² (EP) - IC 95% - valor de p	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Comparação vs. linagliptina 5 mg ¹ : - média ajustada ² (EP) - IC 95% - valor de p	-0,50 (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Última observação transitada (LOCF) (antes da terapêutica de resgate glicémico)

² Média ajustada ao valor inicial e estratificação

Num subgrupo pré-especificado de doentes com HbA_{1c} inicial igual ou superior a 8,5%, a redução em relação ao valor inicial da HbA_{1c} com Glyxambi 25 mg/5 mg foi de -1,8% às 24 semanas (p < 0,0001 *versus* linagliptina 5 mg, p < 0,001 *versus* empagliflozina 25 mg) e com Glyxambi 10 mg/5 mg foi de -1,6% (p < 0,01 *versus* linagliptina 5 mg, n.s. *versus* empagliflozina 10 mg).

De uma forma geral, os efeitos na redução da HbA_{1c} observados às 24 semanas mantiveram-se na semana 52.

Empagliflozina em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina

Em doentes inadequadamente controlados com as doses máximas toleradas de metformina, adicionou-se linagliptina 5 mg, em estudo aberto, durante 16 semanas. Os doentes inadequadamente controlados após este período de 16 semanas receberam um tratamento com empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg ou placebo com dupla ocultação durante 24 semanas. Após este período de dupla ocultação, o tratamento tanto com empagliflozina 10 mg como com empagliflozina 25 mg proporcionou melhorias estatisticamente significativas da HbA_{1c}, da GPJ e do peso corporal em comparação com placebo; todos os doentes continuaram com o tratamento com metformina e linagliptina 5 mg durante o ensaio. O número de doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7,0\%$ tratados com ambas as doses de empagliflozina a atingir o valor-alvo de HbA_{1c} $< 7\%$ foi superior, de forma estatisticamente significativa, ao verificado com placebo (ver Tabela 4). Após 24 semanas de tratamento com empagliflozina, verificou-se uma diminuição da tensão arterial sistólica e da tensão arterial diastólica, tendo esta redução sido de -2,6/-1,1 mmHg (n.s. *versus* placebo relativamente a TAS e TAD) com empagliflozina 25 mg e de -1,3/-0,1 mmHg (n.s. *versus* placebo relativamente a TAS e TAD) com empagliflozina 10 mg.

Após 24 semanas, tinha sido utilizada terapêutica de resgate em 4 (3,6%) dos doentes tratados com empagliflozina 25 mg e em 2 (1,8%) dos doentes tratados com empagliflozina 10 mg, em comparação com a utilização em 13 (12,0%) dos doentes tratados com placebo (todos os doentes sob tratamento de base com metformina + linagliptina 5 mg).

Tabela 4 Parâmetros de eficácia no ensaio clínico de comparação de empagliflozina com placebo, em terapêutica de associação, em doentes inadequadamente controlados com metformina e linagliptina 5 mg

	Metformina + linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor inicial (média)	7,97	7,97	7,96
Variação em relação ao valor inicial (média ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparação com placebo (média ajustada) (IC 95%) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Peso corporal-24 semanas³			
N	109	110	106
Valor inicial (média) em kg	88,4	84,4	82,3
Variação em relação ao valor inicial (média ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Doentes (%) com valor inicial de HbA_{1c} $\geq 7\%$ que atingiram uma HbA_{1c} $< 7\%$ – 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Doentes (%) que atingiram HbA _{1c} $< 7\%$	37,0	32,7	17,0
Comparação com placebo (odds ratio) (IC 95%) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Os doentes aleatorizados para os grupos empagliflozina 10 mg ou 25 mg estavam a receber Glyxambi 10 mg/5 mg ou 25 mg/5 mg além do tratamento de base com metformina.

- ² Os doentes aleatorizados para o grupo placebo estavam a receber placebo com linagliptina 5 mg além do tratamento de base com metformina.
- ³ Modelos de efeitos mistos para medições repetidas (MMRM) no FAS (conjunto completo de análise) (OC ou casos observados) incluem HbA_{1c} inicial, TFG_e inicial (MDRD), região geográfica, consulta, tratamento e interação entre tratamento e consultas. No caso da GPJ, é também incluída a GPJ inicial. No caso do peso, é também incluído o peso inicial.
- ⁴ Não avaliado em termos de significância estatística; não pertencente a procedimento de análise sequencial quanto aos parâmetros de avaliação secundários.
- ⁵ Regressão logística no FAS (NCF ou insucessos de tratamento) inclui HbA_{1c} inicial, TFG_e inicial (MDRD), região geográfica e tratamento; baseada em doentes com HbA_{1c} igual ou superior a 7% no momento inicial.

Num subgrupo pré-especificado de doentes com HbA_{1c} inicial igual ou superior a 8,5%, a redução face ao valor inicial da HbA_{1c} com empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% às 24 semanas ($p < 0,0001$ versus placebo e linagliptina 5 mg) e com empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg foi de -1,3% às 24 semanas ($p < 0,0001$ versus placebo e linagliptina 5 mg).

Linagliptina 5 mg em doentes inadequadamente controlados com metformina e empagliflozina 10 mg ou empagliflozina 25 mg

Em doentes inadequadamente controlados com as doses máximas toleradas de metformina, adicionou-se empagliflozina 10 mg ou empagliflozina 25 mg, em estudo aberto, durante 16 semanas. Os doentes inadequadamente controlados após este período de 16 semanas receberam um tratamento com linagliptina 5 mg ou placebo durante 24 semanas, em dupla ocultação. Após este período de dupla ocultação, o tratamento em ambas as populações (metformina + empagliflozina 10 mg e metformina + empagliflozina 25 mg) com linagliptina 5 mg proporcionou melhorias estatisticamente significativas da HbA_{1c} em comparação com placebo; todos os doentes continuaram com o tratamento com metformina e empagliflozina durante o ensaio. O número de doentes com HbA_{1c} inicial $\geq 7,0\%$ tratados com linagliptina a atingir o valor-alvo de HbA_{1c} $< 7\%$ foi superior, de forma estatisticamente significativa, ao verificado no grupo do placebo (ver Tabela 5).

Tabela 5 Parâmetros de eficácia em ensaios clínicos que compararam Glyxambi 10 mg/5 mg com empagliflozina 10 mg, assim como Glyxambi 25 mg/5 mg com empagliflozina 25 mg como terapêutica de associação em doentes inadequadamente controlados com empagliflozina 10 mg/25 mg e metformina

	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 semanas¹				
N	122	125	109	108
Valor inicial (média)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variação em relação ao valor inicial (média ajustada)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparação vs. placebo (média ajustada) (IC 95%)	-0,32 (-0,52; -0,13) $p = 0,0013$		-0,47 (-0,66; -0,28) $p < 0,0001$	
Doentes (%) com valor inicial de HbA_{1c} $\geq 7\%$ que atingiram uma HbA_{1c} $< 7\%$ – 24 semanas²				
N	116	119	100	107
Doentes (%) que atingiram HbA _{1c} $< 7\%$	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparação vs. placebo (odds ratio) (IC 95%) ³	3,965 (1,771; 8,876) $p = 0,0008$		4,429 (2,097; 9,353) $p < 0,0001$	

Os doentes aleatorizados para o grupo de linagliptina 5 mg recebiam uma associação de dose fixa de comprimidos Glyxambi 10 mg/5 mg com metformina ou uma associação de dose fixa de comprimidos Glyxambi

25 mg/5 mg com metformina; os doentes aleatorizados para o grupo placebo recebiam placebo com empagliflozina 10 mg com metformina ou placebo com empagliflozina 25 mg com metformina.

- ¹ O modelo MMRM no FAS (OC) inclui HbA_{1c} inicial, TFG_e inicial (MDRD), região geográfica, consulta, tratamento e interação entre tratamento e consultas. No caso da GPJ, é também incluída a GPJ inicial.
- ² Não avaliado em termos de significância estatística; não pertencente a procedimento de análise sequencial quanto aos parâmetros de avaliação secundários.
- ³ Regressão logística no FAS (NCF) inclui HbA_{1c} inicial, TFG_e inicial (MDRD), região geográfica e tratamento; baseada em doentes com HbA_{1c} igual ou superior a 7% no momento inicial.

Segurança cardiovascular

Ensaio de resultados cardiovasculares com a empagliflozina (EMPA-REG OUTCOME)

O ensaio EMPA-REG OUTCOME, em dupla ocultação, controlado com placebo, comparou doses agrupadas de empagliflozina 10 mg e 25 mg com o placebo, como adjuvante da terapêutica padrão em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida. No total, foram tratados 7020 doentes (empagliflozina 10 mg: 2.345; empagliflozina 25 mg: 2342; placebo: 2333) e seguidos durante uma mediana de 3,1 anos. A idade média foi de 63 anos, a HbA_{1c} média foi de 8,1% e 71,5% eram do sexo masculino. No início do estudo, 74% dos doentes estavam a ser tratados com metformina, 48% com insulina e 43% com uma sulfonilureia. Cerca de metade dos doentes (52,2%) tinham uma TFG_e de 60–90 ml/min/1,73 m²; 17,8% de 45–60 ml/min/1,73 m² e 7,7% de 30–45 ml/min/1,73 m².

À semana 12, foi observada uma melhoria da média ajustada (EP) da HbA_{1c} quando comparada com o valor inicial de 0,11% (0,02) no grupo do placebo e de 0,65% (0,02) e 0,71% (0,02) nos grupos da empagliflozina 10 mg e 25 mg. Após as primeiras 12 semanas, o controlo glicémico foi otimizado de forma independente do tratamento sob investigação. Assim, o efeito encontrava-se atenuado à semana 94, com uma melhoria da média ajustada (EP) da HbA_{1c} de 0,08% (0,02) no grupo do placebo e de 0,50% (0,02) e 0,55% (0,02) nos grupos da empagliflozina 10 mg e 25 mg.

A empagliflozina foi superior ao placebo na prevenção do parâmetro de avaliação primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. O efeito do tratamento deveu-se a uma redução significativa na morte cardiovascular sem alterações significativas no enfarte do miocárdio não fatal e no acidente vascular cerebral não fatal. A diminuição da morte cardiovascular foi comparável entre a empagliflozina 10 mg e 25 mg e confirmada pela melhoria da sobrevivência global (ver Tabela 6). O efeito da empagliflozina no parâmetro de avaliação primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal foi bastante independente do controlo glicémico ou da função renal (TFG_e) e, geralmente, consistente nas categorias da TFG_e até uma TFG_e de 30 ml/min/1,73 m² no estudo EMPA-REG OUTCOME.

Tabela 6 Efeito do tratamento no parâmetro de avaliação primário composto, nos seus componentes e na mortalidade^a

	Placebo	Empagliflozina ^b
N	2333	4687
Tempo até ao primeiro acontecimento de morte CV, EM não fatal ou AVC não fatal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95,02%)*		0,86 (0,74; 0,99)
Valor de p para a superioridade		0,0382
Morte CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95%)		0,62 (0,49; 0,77)
Valor de p		< 0,0001
EM não fatal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95%)		0,87 (0,70; 1,09)
Valor de p		0,2189
AVC não fatal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95%)		1,24 (0,92; 1,67)

Valor de p		0,1638
Mortalidade por todas as causas N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95%)		0,68 (0,57; 0,82)
Valor de p		< 0,0001
Mortalidade não CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Razão de Risco vs. placebo (IC 95%)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = cardiovascular, EM = enfarte do miocárdio

^a Conjunto tratado (CT), ou seja, os doentes que receberam, pelo menos, uma dose do medicamento do ensaio

^b Doses agrupadas de empagliflozina: 10 mg e 25 mg

* Uma vez que os dados do ensaio clínico foram incluídos numa análise intercalar, aplicou-se um intervalo de confiança bilateral de 95,02% que corresponde a um valor de p inferior a 0,0498 para a significância.

A eficácia na prevenção da mortalidade cardiovascular não foi estabelecida de forma conclusiva em doentes que estavam a utilizar empagliflozina concomitantemente com inibidores da DPP-4 ou em doentes de etnia negra, uma vez que a representação destes grupos no ensaio EMPA-REG OUTCOME foi limitada.

Insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização

No ensaio EMPA-REG OUTCOME, a empagliflozina reduziu o risco de insuficiência cardíaca com necessidade de hospitalização em comparação com o placebo (empagliflozina 2,7%; placebo 4,1%; RR de 0,65; IC 95% de 0,50; 0,85).

Nefropatia

No ensaio EMPA-REG OUTCOME, a RR foi de 0,61 (IC 95% de 0,53; 0,70) para a empagliflozina (12,7%) vs. o placebo (18,8%) em relação ao tempo até ao primeiro acontecimento nefropático.

Para além disso, a empagliflozina demonstrou uma ocorrência mais elevada (RR de 1,82; IC 95% de 1,40; 2,37) de normo- ou microalbuminúria (49,7%) mantida, em doentes com macroalbuminúria no início do tratamento em comparação com o placebo (28,8%).

Ensaio de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)

O ensaio CARMELINA, em dupla ocultação e controlado com placebo, avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina *versus* placebo, como adjuvante da terapêutica padrão, em doentes com diabetes tipo 2 e com um risco CV aumentado evidenciado por antecedentes de doença macrovascular ou renal estabelecida. Foram tratados um total de 6979 doentes (linagliptina 5 mg: 3494, placebo: 3485) e seguidos durante uma mediana de 2,2 anos. A população do ensaio incluiu 1211 (17,4%) doentes com ≥ 75 anos de idade, a HbA_{1c} média era de 8,0%, 63% eram do sexo masculino. Aproximadamente 19% da população tinha uma TFG_e de 45–60 ml/min/1,73 m², 28% de 30–45 ml/min/1,73 m² e 15% de < 30 ml/min/1,73 m².

A linagliptina não aumentou o risco do parâmetro de avaliação combinado de morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou de AVC não fatal (MACE-3) [RR = 1,02; (IC 95% 0,89; 1,17); p = 0,0002 para a não inferioridade], ou o risco do parâmetro de avaliação combinado de morte renal, DRT, uma diminuição sustentada de 40% ou mais da TFG_e [RR = 1,04; (IC 95 % 0,89; 1,22)]. Nas análises de progressão da albuminúria (alteração de normoalbuminúria para micro ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria), a razão do risco estimada foi de 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para a linagliptina *versus* placebo. Para além disso, a linagliptina não aumentou o risco de hospitalização devido a insuficiência cardíaca [RR = 0,90; (IC 95 % 0,74; 1,08)]. Não foi observado qualquer risco de morte CV ou mortalidade por todas as causas.

Os dados de segurança deste ensaio estavam em concordância com o perfil de segurança anterior conhecido da linagliptina.

Ensaio de segurança cardiovascular com linagliptina (CAROLINA)

O ensaio CAROLINA, em dupla ocultação e com grupos paralelos, avaliou a segurança cardiovascular da linagliptina *versus* glimepirida, como adjuvante da terapêutica padrão, em doentes com diabetes tipo 2 e com um risco CV aumentado. Foi tratado um total de 6033 doentes (linagliptina 5 mg: 3023,

glimepirida 1 mg a 4 mg: 3010) e seguidos durante uma mediana de 6,25 anos. A média etária era de 64 anos, a HbA_{1c} média era de 7,15% e 60% eram do sexo masculino. Aproximadamente 19% da população tinha uma TFGe < 60 ml/min/1,73 m².

O ensaio foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação primário cardiovascular que é composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular, ou enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou AVC não fatal (3P-MACE). A linagliptina não aumentou o risco do parâmetro de avaliação combinado de morte CV, enfarte do miocárdio não fatal ou de AVC não fatal (MACE-3) [Razão de risco (RR) = 0,98; (IC 95% 0,84; 1,14); p < 0,0001 para a não inferioridade], quando adicionada ao tratamento padrão em doentes adultos com diabetes tipo 2 e risco CV aumentado, comparativamente com a glimepirida (ver Tabela 7).

Tabela 7 Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no ensaio CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1–4 mg)		Razão de risco (IC 95%)
	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	
Número de doentes	3023		3010		
Composto CV primário (morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidade por todas as causas	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalização devida a insuficiência cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY = doentes-anos

** Teste de não inferioridade para demonstrar que a faixa superior do IC de 95% para a razão do risco é inferior a 1,3

População pediátrica

Glyxambi não é recomendado para ser utilizado em crianças com menos de 18 anos de idade, visto que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia clínica e a segurança da empagliflozina 10 mg, com possível aumento da dose para 25 mg, ou da linagliptina 5 mg, uma vez por dia, foram estudadas em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos com diabetes *mellitus* tipo 2, num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, com grupos paralelos (DINAMO), durante 26 semanas, com um período de extensão de segurança do tratamento ativo, em dupla ocultação, até 52 semanas. A HbA_{1c} média basal era de 8,03%. O parâmetro de avaliação primário do estudo foi a variação da HbA_{1c} desde o valor basal até ao final das 26 semanas, independentemente do resgate glicémico ou da descontinuação do tratamento.

Empagliflozina

A empagliflozina foi superior ao placebo na redução da HbA_{1c}. A diferença entre tratamentos da alteração média ajustada da HbA_{1c} entre a empagliflozina e o placebo foi de -0,84% (IC 95% -1,50; -0,19; p = 0,0116). A alteração média ajustada da HbA_{1c}, em relação ao valor basal, foi de -0,17% nos doentes tratados com empagliflozina (N = 52) e de 0,68% nos doentes tratados com placebo (N = 53).

Linagliptina

O tratamento com linagliptina não proporcionou uma melhoria significativa da HbA_{1c}. A diferença entre tratamentos da alteração média ajustada da HbA_{1c} entre a linagliptina e o placebo foi de -0,34% (IC 95% -0,99; 0,30; p = 0,2935). A alteração média ajustada da HbA_{1c}, em relação ao valor basal, foi de 0,33% nos doentes tratados com linagliptina e de 0,68% nos doentes tratados com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A taxa e a extensão da absorção de empagliflozina e linagliptina no Glyxambi são equivalentes à biodisponibilidade da empagliflozina e da linagliptina administradas sob a forma de comprimidos individuais. A farmacocinética da empagliflozina e da linagliptina como agentes individuais foi amplamente caracterizada em participantes saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. No geral, as farmacocinéticas foram semelhantes em participantes saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Glyxambi revelou um efeito semelhante ao das substâncias ativas relativamente à interação com alimentos. Assim, Glyxambi pode ser tomado com ou sem alimentos.

Empagliflozina

Absorção

Após a administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem num t_{max} mediano de 1,5 horas após a administração. A partir daí, as concentrações plasmáticas diminuíram de forma bifásica, com uma fase de rápida distribuição e uma fase terminal relativamente lenta. A área sob a curva concentração-tempo (AUC) e a C_{max} médias no estado estacionário foram de 1870 nmol.h e de 259 nmol/l, com a empagliflozina 10 mg, e de 4740 nmol.h e de 687 nmol/l com a empagliflozina 25 mg, uma vez por dia. A exposição sistémica à empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado estacionário da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear ao longo do tempo.

A administração de empagliflozina 25 mg após ingestão de uma refeição rica em gorduras e altamente calórica resultou numa exposição ligeiramente inferior; a AUC diminuiu aproximadamente 16% e a C_{max} aproximadamente 37%, em comparação com os valores em jejum. O efeito observado dos alimentos sobre a farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição no estado estacionário foi estimado em 73,8 l, com base na análise farmacocinética populacional. Após a administração de uma solução oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, a distribuição pelos glóbulos vermelhos foi de, aproximadamente, 37% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86%.

Biotransformação

Não foram detetados metabolitos significativos da empagliflozina no plasma humano e os metabolitos mais abundantes foram três conjugados glucurónidos (2-, 3- e 6-O glucurónido). A exposição sistémica de cada metabolito foi inferior a 10% do total da matéria associada ao fármaco. Os estudos *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pelas uridina-5'-difosfato-glucuroniltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a semivida de eliminação terminal aparente da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a clearance oral aparente foi de 10,6 l/hora. As variabilidades interindividuais e residuais da clearance oral da empagliflozina foram de 39,1% e

35,8%, respetivamente. Com uma toma única diária, as concentrações plasmáticas no estado estacionário da empagliflozina foram atingidas à quinta dose. Em consonância com a semivida, foi observada até 22% de acumulação, relativamente à AUC plasmática, no estado estacionário.

Após a administração de uma solução oral de [^{14}C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, aproximadamente, 96% da radioatividade associada ao fármaco foi eliminada nas fezes (41%) ou na urina (54%). A maioria da radioatividade associada ao fármaco recolhida nas fezes correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada e, aproximadamente, metade da radioatividade associada ao fármaco excretada na urina correspondia ao fármaco inicial na forma não alterada.

Linagliptina

Absorção

Após a administração oral de uma dose de 5 mg a voluntários saudáveis ou doentes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com as concentrações plasmáticas máximas (mediana da T_{max}) atingidas 1,5 horas após a administração.

Após a administração de 5 mg de linagliptina uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas pela terceira dose. A AUC plasmática da linagliptina aumentou cerca de 33% após a administração de doses de 5 mg no estado estacionário comparativamente com a primeira dose. Os coeficientes de variação intraindividual e interindividual da AUC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respetivamente). Devido à ligação da linagliptina à DPP-4, dependente da concentração, a farmacocinética da linagliptina baseada na exposição total não é linear; na verdade, a AUC plasmática total da linagliptina aumentou menos do que proporcionalmente à dose, enquanto a AUC não ligada aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de cerca de 30%. A administração concomitante de linagliptina com alimentos (uma refeição rica em gorduras) prolongou o tempo até à C_{max} em 2 horas e diminuiu-a em 15%, mas não se observou qualquer influência sobre a $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$. Não é de esperar qualquer efeito clinicamente relevante das alterações da C_{max} e T_{max} ; por conseguinte, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

As concentrações plasmáticas $\text{AUC}_{\tau, \text{ss}}$ e $C_{\text{max}, \text{ss}}$, no estado estacionário da linagliptina foram de 153 nmol*h/l e de 12,9 nmol/l para a linagliptina 5 mg uma vez por dia durante 7 dias.

Distribuição

Devido à ligação aos tecidos, o volume médio de distribuição aparente no estado estacionário após a administração intravenosa de uma dose única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis é de cerca de 1110 litros, o que mostra que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas do plasma humano depende da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/l para 75–89% a ≥ 30 nmol/l, o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração da linagliptina. Com concentrações elevadas, onde existe uma saturação total da DPP-4, 70–80% da linagliptina estava ligada a outras proteínas do soro que não a DPP-4, pelo que 30–20% se encontrava sob a forma livre no plasma.

Biotransformação

Após uma dose oral de 10 mg de [^{14}C] linagliptina, cerca de 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo tem um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detetado um metabolito principal da linagliptina com uma exposição relativa de 13,3% no estado estacionário; verificou-se que este é farmacologicamente inativo e que, por isso, não contribui para a atividade que a linagliptina tem de inibição da DPP-4 no plasma.

Eliminação

As concentrações plasmáticas da linagliptina diminuem de forma trifásica, com uma semivida terminal longa (a semivida terminal da linagliptina é superior a 100 horas), o que está relacionado sobretudo com a ligação forte e saturável da linagliptina à DPP-4, não contribuindo para a acumulação do medicamento. A semivida efetiva para acumulação da linagliptina, determinada a partir da administração oral de doses múltiplas de 5 mg de linagliptina, é de cerca de 12 horas.

Após a administração de uma dose oral de [¹⁴C] linagliptina a indivíduos saudáveis, cerca de 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou na urina (5%) até 4 dias após a administração. A depuração renal no estado estacionário foi de cerca de 70 ml/min.

Compromisso renal

Empagliflozina

Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (TFGe < 30 – < 90 ml/min/1,73 m²) e em doentes com insuficiência renal ou doença renal terminal (DRT), a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos da empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com compromisso renal moderado e insuficiência renal/DRT, quando comparados com doentes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos da empagliflozina foram cerca de 20% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro e grave, quando comparados com indivíduos com função renal normal. A análise farmacocinética populacional demonstrou que a clearance oral aparente da empagliflozina diminuiu com a diminuição da TFGe, originando um aumento da exposição ao fármaco (ver secção 4.2).

Linagliptina

Foi realizado um ensaio aberto, com doses múltiplas, para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em doentes com vários graus de insuficiência renal crónica, em comparação com participantes com função renal normal. O ensaio incluiu doentes com insuficiência renal classificada com base na clearance da creatinina como ligeira (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) ou grave (< 30 ml/min), bem como doentes com nefropatia em fase terminal (DRT) submetidos a hemodiálise. Foram também comparados doentes com DMT2 e compromisso renal grave (< 30 ml/min) com doentes com DMT2 e função renal normal.

Em condições de estado estacionário, a exposição à linagliptina em doentes com compromisso renal ligeiro foi comparável à de indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso renal moderado, observou-se um aumento moderado da exposição de cerca de 1,7 vezes em comparação com os indivíduos de controlo. A exposição em doentes com DMT2 e insuficiência renal grave foi cerca de 1,4 vezes maior do que em doentes com DMT2 e função renal normal. As previsões da AUC da linagliptina no estado estacionário em doentes com DRT sugeriram uma exposição comparável à dos doentes com compromisso renal moderado ou grave. Além disso, não é de esperar que a linagliptina seja eliminada, em grau significativo, do ponto de vista terapêutico, por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Empagliflozina

Em doentes com insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave (classificação da escala Child-Pugh), a AUC e a C_{max} médias da empagliflozina aumentaram (AUC 23%, 47% e 75% e C_{max} 4%, 23% e 48%) em comparação com participantes com função hepática normal (ver secção 4.2).

Linagliptina

Em doentes não diabéticos com insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave (segundo a classificação da escala Child-Pugh), a AUC e a C_{max} médias da linagliptina foram semelhantes às

observadas em participantes saudáveis após a administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina.

Índice de Massa Corporal

Não é necessário ajuste posológico de Glyxambi com base no índice de massa corporal. O índice de massa corporal não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina ou da linagliptina, com base na análise farmacocinética populacional.

Sexo

O sexo não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina ou da linagliptina, com base na análise farmacocinética populacional.

Raça

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes da farmacocinética da empagliflozina e da linagliptina na análise farmacocinética populacional e em ensaios de fase I dedicados a este tema.

Idosos

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da empagliflozina ou da linagliptina, com base na análise farmacocinética populacional. Os participantes idosos (65–80 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às dos participantes mais novos.

Doentes pediátricos

Empagliflozina

Um ensaio pediátrico de Fase I examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica da empagliflozina (5 mg, 10 mg e 25 mg) em crianças e adolescentes com ≥ 10 a < 18 anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as que foram observadas em indivíduos adultos.

Um ensaio pediátrico de Fase 3 examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica (alteração da HbA_{1c} em relação ao valor no início do estudo) da empagliflozina 10 mg, com um possível aumento da dose para 25 mg, em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2. A relação exposição-resposta observada foi globalmente comparável em adultos e crianças e adolescentes. A administração oral da empagliflozina resultou numa exposição dentro do intervalo observado em doentes adultos. As médias geométricas das concentrações mínimas observadas e as médias geométricas das concentrações 1,5 horas após a administração no estado estacionário foram de 26,6 nmol/l e 308 nmol/l com a empagliflozina 10 mg, uma vez por dia, e de 67,0 nmol/l e 525 nmol/l com a empagliflozina 25 mg, uma vez por dia.

Linagliptina

Um ensaio pediátrico de Fase II examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica de 1 mg e 5 mg de linagliptina em crianças e adolescentes com ≥ 10 a < 18 anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as que foram observadas em indivíduos adultos. A linagliptina 5 mg revelou superioridade sobre 1 mg no que diz respeito à inibição mínima da DPP-4 (72% vs. 32%, $p = 0,0050$) e uma redução numericamente superior no que diz respeito à alteração média ajustada da HbA_{1c} (-0,63% vs -0,48%, n.s.) em relação ao valor no início do estudo. Dada a natureza limitada do conjunto de dados, os resultados devem ser interpretados com precaução.

Um ensaio pediátrico de Fase 3 examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica (alteração da HbA_{1c} em relação ao valor no início do estudo) de 5 mg de linagliptina em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2. A relação exposição-resposta observada foi globalmente comparável em doentes pediátricos e adultos. A administração oral de linagliptina resultou numa exposição dentro do intervalo observado em doentes adultos. As médias geométricas das concentrações mínimas observadas e as médias geométricas das concentrações 1,5 horas após a administração no estado estacionário foram de 4,30 nmol/l e 12,6 nmol/l, respetivamente.

Interações medicamentosas

Não foram realizados ensaios de interação medicamentosa com Glyxambi e outros medicamentos; contudo, foram realizados ensaios desta natureza com as substâncias ativas individuais.

Avaliação *in vitro* da empagliflozina

Com base nos estudos *in vitro*, a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. A empagliflozina não inibe a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou a UGT2B7. Por conseguinte, são consideradas pouco prováveis interações medicamentosas entre a empagliflozina e as principais isoformas do CYP450 e da UGT e os respetivos substratos administrados concomitantemente.

Os dados *in vitro* sugerem que a via metabólica primária da empagliflozina em seres humanos é a glucuronidação pelas uridina-5'-difosfato-glucuroniltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7.

A empagliflozina é um substrato dos transportadores de recaptção humanos OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não do transportador aniónico orgânico 1 (OAT1) e do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). A empagliflozina é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

A empagliflozina não inibe a gp-P em doses terapêuticas. Com base em estudos *in vitro*, considera-se pouco provável que a empagliflozina cause interações com medicamentos que sejam substratos da gp-P. A administração concomitante da digoxina, um substrato da gp-P, com a empagliflozina resultou num aumento de 6% da AUC e de 14% da C_{max} da digoxina. Estas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

In vitro, a empagliflozina não inibe os transportadores da recaptção humanos, tais como o OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, consideram-se pouco prováveis as interações medicamentosas com substratos destes transportadores da recaptção.

Avaliação *in vitro* da linagliptina

A linagliptina constituiu um substrato de OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 e OCTN2, sugerindo uma possível captação hepática mediada pelo OATP8, captação renal mediada por OCT2 e uma secreção renal e reabsorção de linagliptina *in vivo* mediada por OAT4, OCTN1 e OCTN2. A atividade de OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 e OATP2 foi ligeira a fracamente inibida pela linagliptina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade geral da associação empagliflozina e linagliptina em ratos com duração até 13 semanas.

Foram observadas áreas focais de necrose hepatocelular nos grupos de associação a $\geq 15:30$ mg/kg de linagliptina:empagliflozina (3,8 vezes a exposição clínica para a linagliptina e 7,8 vezes a exposição clínica para a empagliflozina) bem como no grupo tratado com empagliflozina em monoterapia, embora não no grupo de controlo. A relevância clínica desta observação permanece incerta.

Com níveis de exposição significativamente acima da exposição em seres humanos após doses terapêuticas, a associação de empagliflozina e linagliptina não foi teratogênica e não revelou toxicidade materna. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento renal após a administração de empagliflozina em monoterapia, linagliptina em monoterapia ou após a administração das substâncias combinadas.

Empagliflozina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Em estudos de toxicidade a longo prazo com roedores e cães, foram observados sinais de toxicidade com exposições iguais ou superiores a 10 vezes a dose terapêutica da empagliflozina. A maioria da toxicidade foi coerente com a farmacologia secundária associada à perda de glicose pela urina e a desequilíbrios eletrolíticos, incluindo perda de peso corporal e de gordura corporal, aumento do consumo de alimentos, diarreia, desidratação, diminuição da glicose sérica e elevação de outros parâmetros séricos que traduzem um aumento do metabolismo proteico e da neoglicogênese, alterações urinárias tais como poliúria e glicosúria, e alterações microscópicas, incluindo mineralização no rim e nalguns tecidos moles e vasculares. As evidências microscópicas dos efeitos da farmacologia exagerada sobre o rim, observadas nalgumas espécies, incluíram dilatação tubular e mineralização tubular e pélvica, a um nível aproximadamente 4 vezes superior à AUC por exposição clínica à empagliflozina associada à dose de 25 mg.

Num estudo de carcinogenicidade, durante 2 anos, a empagliflozina não fez aumentar a incidência de tumores em ratos fêmea até à dose mais elevada de 700 mg/kg/dia, o que corresponde a, aproximadamente, 72 vezes a AUC máxima por exposição clínica à empagliflozina. Em ratos machos, foram observadas lesões proliferativas vasculares benignas associadas ao tratamento (hemangiomas) do gânglio linfático mesentérico nas doses mais elevadas, mas não com 300 mg/kg/dia, que corresponde a cerca de 26 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Foi observada uma maior incidência de tumores das células intersticiais nos testículos de ratos para ≥ 300 mg/kg/dia, mas não para 100 mg/kg/dia, o que corresponde a, aproximadamente, 18 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. Ambos os tipos de tumor são frequentes em ratos e não é provável que sejam relevantes para o ser humano.

A empagliflozina não aumentou a incidência de tumores em ratinhos fêmea com doses até 1000 mg/kg/dia, o que corresponde a, aproximadamente, 62 vezes a exposição clínica máxima à empagliflozina. A empagliflozina induziu tumores renais em ratinhos machos com 1000 mg/kg/dia, mas não com 300 mg/kg/dia, o que corresponde a cerca de 11 vezes o nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. O mecanismo de ação destes tumores depende da predisposição natural do ratinho macho à patologia renal e de uma via metabólica que não tem equivalente em seres humanos. Os tumores renais do ratinho macho não são considerados relevantes para os seres humanos.

Com níveis de exposição significativamente acima da exposição em seres humanos após doses terapêuticas, a empagliflozina não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento precoce do embrião. A empagliflozina administrada durante o período de organogénese não foi teratogênica. A empagliflozina também causou curvatura dos ossos das extremidades em ratos e um aumento da mortalidade embrionária em coelhos, apenas em doses maternotóxicas.

Em estudos de toxicidade pré e pós-natal com empagliflozina em ratos, foi observado um menor aumento de peso das crias com níveis de exposição materna aproximadamente 4 vezes superiores à exposição clínica máxima à empagliflozina. Este efeito não foi observado na exposição sistêmica igual ao nível de exposição clínica máxima à empagliflozina. A relevância deste resultado para os seres humanos não é evidente.

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, quando se administrou empagliflozina desde o 21º dia até ao 90º dia após o nascimento, só se verificou dilatação renal tubular e pélvica, mínima a ligeira e não-adversa, nos ratos juvenis, na dosagem de 100 mg/kg/dia, o que corresponde aproximadamente a 11 vezes a dose clínica máxima de 25 mg. Estes efeitos estavam ausentes após um período de recuperação sem fármaco de 13 semanas.

Linagliptina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce.

Em estudos de toxicidade a longo prazo com roedores e macacos *Cynomolgus*, foram observados sinais de toxicidade com exposições superiores a 300 vezes a dose clínica de linagliptina.

O fígado, os rins e o sistema gastrointestinal são os principais órgãos-alvo de toxicidade em ratinhos e ratos. Com exposições mais de 1500 vezes superiores à exposição clínica, foram observadas reações adversas nos órgãos reprodutores, na tireoide e nos órgãos linfóides de ratos. Observaram-se fortes reações pseudoalérgicas em cães com doses médias que causaram alterações cardiovasculares secundárias, consideradas específicas dos cães. O fígado, os rins, o estômago, os órgãos reprodutores, o timo, o baço e os gânglios linfáticos foram órgãos-alvo de toxicidade em macacos *Cynomolgus* com uma exposição mais de 450 vezes superior à exposição clínica. Com uma exposição 100 vezes superior à clínica, a irritação do estômago foi a principal observação nos macacos.

Estudos de carcinogenicidade oral com a duração de 2 anos em ratos e ratinhos não revelaram evidências de carcinogenicidade em ratos nem em ratinhos macho. A incidência significativamente mais elevada de linfoma maligno apenas em ratinhos fêmea com a dose máxima (> 200 vezes a exposição humana) não é considerada relevante para os seres humanos. Com base nestes estudos, não há razões para preocupação relativa a carcinogenicidade em seres humanos.

A linagliptina não teve quaisquer efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desenvolvimento inicial do embrião a exposições superiores a 900 vezes a exposição clínica. A linagliptina administrada durante o período de organogénese não foi teratogénica. A linagliptina apenas causou um ligeiro retardamento da ossificação do esqueleto em ratos, e aumento da mortalidade embrionária em coelhos, em doses maternotóxicas.

No estudo de toxicidade pré e pós-natal com linagliptina em ratos, foi observado um menor aumento de peso das crias com níveis de exposição materna aproximadamente 1500 vezes superiores à exposição clínica máxima à linagliptina. Este efeito não foi observado na exposição sistémica 49 vezes superior à exposição clínica máxima à linagliptina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Amido pré-gelatinizado (milho)
Amido de milho
Copovidona (Valor K nominal de 28)
Crospovidona (Tipo B)
Talco
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (6000)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Amido pré-gelatinizado (milho)
Amido de milho
Copovidona (Valor K nominal de 28)
Crospovidona (Tipo B)
Talco
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Hipromelose 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (6000)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters unidose perfurados em PVC/PVDC/alumínio.
Apresentações de 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 e 100 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1146/001 (7 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/002 (10 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/003 (14 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/004 (28 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/005 (30 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/006 (60 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/007 (70 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/008 (90 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/009 (100 × 1 comprimidos revestidos por película)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/16/1146/010 (7 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/011 (10 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/012 (14 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/013 (28 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/014 (30 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/015 (60 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/016 (70 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/017 (90 × 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1146/018 (100 × 1 comprimidos revestidos por película)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de novembro de 2016
Data da última renovação: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película
empagliflozina/linagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 × 1 comprimidos revestidos por película
10 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película
60 × 1 comprimidos revestidos por película
70 × 1 comprimidos revestidos por película
90 × 1 comprimidos revestidos por película
100 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1146/001 7 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/002 10 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/003 14 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/004 28 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/005 30 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/006 60 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/007 70 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/008 90 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/009 100 × 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER*

BLISTER (perfurado)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos
empagliflozina/linagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película
empagliflozina/linagliptina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 × 1 comprimidos revestidos por película
10 × 1 comprimidos revestidos por película
14 × 1 comprimidos revestidos por película
28 × 1 comprimidos revestidos por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película
60 × 1 comprimidos revestidos por película
70 × 1 comprimidos revestidos por película
90 × 1 comprimidos revestidos por película
100 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1146/010 7 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/011 10 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/012 14 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/013 28 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/014 30 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/015 60 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/016 70 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/017 90 × 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1146/018 100 × 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER*

BLISTER (perfurado)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos
empagliflozina/linagliptina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película empagliflozina/linagliptina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Glyxambi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Glyxambi
3. Como tomar Glyxambi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Glyxambi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Glyxambi e para que é utilizado

O que é Glyxambi

Glyxambi contém duas substâncias ativas chamadas empagliflozina e linagliptina. Cada uma pertence a um grupo de medicamentos chamados “antidiabéticos orais”. Estes medicamentos são tomados pela boca para tratar a diabetes tipo 2.

O que é a diabetes tipo 2?

A diabetes tipo 2 é uma doença que está relacionada tanto com as suas características genéticas como com o seu estilo de vida. Se tem diabetes tipo 2, o seu pâncreas pode não produzir insulina suficiente para controlar o nível de glicose no sangue e o corpo não consegue utilizar a sua própria insulina de forma eficaz. Tal resulta em níveis elevados de açúcar no sangue, que podem levar a problemas de saúde, tais como doenças do coração ou dos rins, cegueira e problemas de circulação nos braços e pernas.

Como funciona Glyxambi

A empagliflozina pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Funciona ao bloquear a proteína SGLT2 nos seus rins. Isto faz com que o açúcar do sangue (glicose) seja eliminado na sua urina. A linagliptina funciona de um modo diferente, nomeadamente ao permitir que o pâncreas produza mais insulina para baixar os níveis de glicose no sangue. Isto é feito ao bloquear uma proteína chamada DPP-4.

Consequentemente, Glyxambi reduz a quantidade de açúcar no seu sangue.

Para que é utilizado Glyxambi

- Glyxambi é adicionado à metformina e/ou sulfonilureia (SU) para tratar a diabetes tipo 2 em doentes adultos com 18 anos de idade ou mais, cuja diabetes não consegue ser controlada quando tratada com metformina e/ou sulfonilureia em associação com a empagliflozina, ou quando tratada com metformina e/ou sulfonilureia em associação com linagliptina.
- Além disso, Glyxambi pode ser utilizado como alternativa à toma de comprimidos de empagliflozina e linagliptina isoladamente. Para evitar uma sobredosagem, não continue a

tomar os comprimidos de empagliflozina e linagliptina em separado, se estiver a tomar este medicamento.

É importante que continue a seguir o seu plano de dieta e exercício como lhe recomendou o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Glyxambi

Não tome Glyxambi

- se tem alergia à empagliflozina, à linagliptina, a qualquer outro inibidor do SGLT2 (p. ex., dapagliflozina, canagliflozina), a qualquer outro inibidor da DPP-4 (p. ex., sitagliptina, vildagliptina), ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento e durante o tratamento:

- se tiver “diabetes tipo 1”. Este tipo de diabetes normalmente surge na juventude e quando o corpo não produz nenhuma insulina. Não deve tomar Glyxambi se tiver diabetes tipo 1.
- se tiver uma perda rápida de peso, sensação de enjoo ou vômitos, dores de estômago, sede excessiva, respiração rápida e profunda, confusão, sonolência ou cansaço involuntários, hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca, ou um cheiro diferente na urina ou no suor, contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo e pare de tomar este medicamento até novas indicações do seu médico. Estes sintomas podem ser um sinal de “cetoacidose diabética” – um problema raro, mas grave, por vezes potencialmente fatal, que se pode ter com a diabetes devido a níveis elevados de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue, detetados nos exames de laboratório. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado, o consumo excessivo de álcool, a desidratação ou reduções súbitas da dose de insulina ou com o aumento da necessidade de insulina devido a uma grande cirurgia ou uma doença grave.
- se está a tomar outros medicamentos antidiabéticos chamados “sulfonilureias” (p. ex., glimepirida, glipizida) e/ou está a utilizar insulina. O médico poderá necessitar de diminuir a sua dose destes medicamentos quando os tomar juntamente com Glyxambi para evitar que os níveis de açúcar no sangue baixem demasiado (hipoglicemia).
- se sofrer ou tiver sofrido de uma doença do pâncreas.
- se tiver problemas graves nos rins. O seu médico poderá limitar a sua dose diária ou pedir-lhe que tome um medicamento diferente (ver também secção 3, “Como tomar Glyxambi”).
- se tiver problemas de fígado graves. O seu médico poderá pedir-lhe que tome um medicamento diferente.
- se puder estar em risco de desidratação, por exemplo:
 - se tiver vômitos, diarreia ou febre, ou se não é capaz de comer ou beber
 - se estiver a tomar medicamentos que aumentam a produção de urina [diuréticos] ou que baixam a tensão arterial
 - se tiver mais de 75 anos de idadeOs sinais possíveis estão listados na secção 4 sob “desidratação”. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Glyxambi até recuperar, para evitar a perda de demasiados líquidos corporais. Pergunte quais as formas de prevenir a desidratação.
- se tiver um aumento na proporção de glóbulos vermelhos no seu sangue (hematócrito) observado nas análises ao sangue (ver também secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”)

Contacte o seu médico se tiver qualquer dos seguintes problemas durante o tratamento com Glyxambi:

- se tiver sintomas de pancreatite aguda, como dor de estômago (dor abdominal) intensa e persistente. Os possíveis sinais desta situação encontram-se na secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”. O médico pode necessitar de alterar o seu tratamento.
- se tiver uma infeção grave do rim ou das vias urinárias acompanhada de febre. O médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Glyxambi até que esteja recuperado.

- a formação de bolhas na pele pode ser um sinal de uma doença chamada penfigoide bolhoso. Caso surjam estas bolhas, o médico pode indicar-lhe que pare de tomar Glyxambi.

Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço nos órgãos genitais ou na área entre os órgãos genitais e o ânus, com febre ou sensação de mal-estar geral. Estes sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara, mas grave ou até potencialmente fatal, denominada fascíte necrotizante perineal ou gangrena de Fournier, que destrói o tecido abaixo da pele. A gangrena de Fournier tem de ser imediatamente tratada.

Cuidados com os pés

Tal como é recomendado para todos os doentes diabéticos, é importante examinar os seus pés com regularidade e cumprir quaisquer outros conselhos prestados pelo seu profissional de saúde relativamente aos cuidados a ter com os pés.

Função renal

O médico irá examinar o bom funcionamento dos seus rins antes de iniciar o tratamento com Glyxambi e, regularmente, durante o tratamento.

Glicose na urina

Devido à forma como este medicamento atua, a sua urina dará um resultado positivo para a presença de açúcar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que a linagliptina não é eficaz em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos. Não se sabe se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças com menos de 10 anos.

Outros medicamentos e Glyxambi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Em particular, deve informar o seu médico se estiver a utilizar os seguintes medicamentos:

- outros medicamentos antidiabéticos, tais como insulina ou uma sulfonilureia. O médico poderá necessitar de diminuir a dose destes outros medicamentos para evitar que os seus níveis de açúcar no sangue fiquem demasiado baixos.
- medicamentos utilizados para remover água do seu organismo (diuréticos). O médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Glyxambi.
- medicamentos que possam afetar a degradação da empagliflozina ou da linagliptina no organismo, tais como a rifampicina (antibiótico usado para tratar a tuberculose) ou certos medicamentos usados para tratar convulsões (como a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoína). O efeito de Glyxambi pode ser reduzido.
- lítio porque Glyxambi pode diminuir a quantidade de lítio no seu sangue.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se Glyxambi pode fazer mal ao feto (bebé que ainda não nasceu). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização deste medicamento durante a gravidez.

Não se sabe se as substâncias ativas de Glyxambi passam para o leite materno humano. Não use este medicamento se estiver a amamentar.

Não se sabe se Glyxambi afeta a fertilidade em seres humanos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Glyxambi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Tomar este medicamento em conjunto com sulfonilureias ou com insulina pode fazer com que os níveis de açúcar no seu sangue baixem demasiado (hipoglicemia), o que pode provocar sintomas tais como tremores, suores e alterações da visão e assim afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem use quaisquer ferramentas ou máquinas se tiver qualquer destes sintomas enquanto estiver a tomar Glyxambi.

3. Como tomar Glyxambi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual a quantidade a tomar

A dose inicial é de um comprimido revestido por película de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina) uma vez por dia.

O seu médico decidirá se é necessário aumentar a dose para um comprimido revestido por película de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina) uma vez por dia. Caso já esteja a tomar 25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina em comprimidos separados e mude para Glyxambi, pode começar diretamente com Glyxambi 25 mg/5 mg.

Compromisso renal

Fale com o seu médico se tiver problemas nos rins. O médico poderá limitar a sua dose ou decidir utilizar um medicamento alternativo.

Compromisso hepático

Fale com o seu médico se sofrer de compromisso hepático grave. Glyxambi não é recomendado e o médico poderá decidir utilizar um medicamento alternativo.

Como tomar este medicamento

- Engula o comprimido inteiro com água.
- Pode tomar Glyxambi com ou sem alimentos.
- Pode tomar o comprimido a qualquer hora do dia. No entanto, tente tomá-lo sempre à mesma hora todos os dias. Isso irá ajudá-lo a lembrar-se de o tomar.

O seu médico pode receitar Glyxambi em conjunto com outro medicamento antidiabético. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme indicado pelo seu médico, para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Uma dieta e exercício físico apropriados ajudam o seu organismo a utilizar melhor o açúcar do sangue. É importante que continue a seguir o programa de dieta e exercício recomendado pelo seu médico enquanto estiver a tomar Glyxambi.

Se tomar mais Glyxambi do que deveria

Se tomar este medicamento mais do que deveria, contacte imediatamente um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Glyxambi

O que fazer, caso se tiver esquecido de tomar um comprimido, depende do tempo que faltar até à sua próxima dose.

- Se faltarem 12 horas ou mais até à sua próxima dose, tome Glyxambi assim que se lembrar. Depois, tome a dose seguinte à hora habitual.
- Se faltarem menos de 12 horas para tomar a sua próxima dose, não tome a dose de que se esqueceu. Depois, tome a dose seguinte à hora habitual.

- Não tome uma dose a dobrar deste medicamento para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Glyxambi

Não pare de tomar este medicamento sem consultar primeiro o seu médico, exceto se suspeitar que tem cetoacidose diabética (ver secção 2 “Advertências e precauções”). Os seus níveis de açúcar no sangue podem subir se parar de tomar Glyxambi.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver algum dos sintomas seguintes:

Cetoacidose diabética, raramente observada (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)

Estes são sinais de cetoacidose diabética (ver também a secção 2, “Advertências e precauções”):

- aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue
- perda rápida de peso
- sensação de enjoo ou vômitos
- dores de estômago
- sede excessiva
- respiração rápida e profunda
- confusão
- sonolência ou cansaço invulgares
- hálito adocicado, sabor doce ou metálico na boca ou um cheiro diferente na urina ou no suor.

Estes sintomas podem ocorrer independentemente dos níveis de açúcar no sangue. O médico pode decidir parar o seu tratamento com este medicamento de forma temporária ou permanente.

Entre imediatamente em contacto com um médico se reparar nalgum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Reações alérgicas, observadas pouco frequentemente (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

Este medicamento pode provocar reações alérgicas, que podem ser graves, incluindo urticária e inchaço da face, lábios, língua e garganta, que podem causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema).

Inflamação do pâncreas (pancreatite), observada pouco frequentemente

Este medicamento pode provocar pancreatite, que aparece normalmente na forma de dores abdominais (estômago) intensas e persistentes que podem chegar às costas e são frequentemente acompanhadas de sensação de enjoo ou vômitos. O médico necessitará de alterar o seu tratamento.

Níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), observados frequentemente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

Se tomar Glyxambi com outro medicamento que possa causar níveis baixos de açúcar no sangue, tal como uma sulfonilureia ou insulina, corre o risco de ter níveis demasiado baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). Os sinais de níveis demasiado baixos de açúcar no sangue podem incluir:

- tremores, suores, sensação de grande ansiedade ou confusão, batimento acelerado do coração
- fome exagerada, dor de cabeça

O seu médico irá indicar-lhe como tratar os níveis baixos de açúcar no sangue e o que fazer se tiver algum dos sinais indicados acima. Se tiver sintomas de níveis baixos de açúcar no sangue, tome açúcar, coma um lanche rico em açúcares ou beba um sumo de fruta. Meça o seu açúcar no sangue, se possível, e descanse.

Infeção do trato urinário, observada frequentemente

Os sinais de infeção do trato urinário (vias urinárias) são:

- sensação de ardor ao urinar
- urina com aparência turva
- dor na pélvis ou entre o meio e o fundo das costas (quando os rins estão infetados)

A urgência em urinar ou urinar mais frequentemente podem estar relacionados com a forma como este medicamento funciona, mas podem também ser sinais de infeção urinária; se notar um aumento da intensidade desses sintomas, deve também contactar o seu médico.

Perda de líquidos do corpo (desidratação), observada pouco frequentemente

Os sinais de desidratação não são específicos, mas podem incluir:

- sede fora do vulgar
- cabeça leve ou tonturas ao levantar-se
- desmaio ou perda de consciência

Outros efeitos indesejáveis ao tomar Glyxambi:

Observados frequentemente

- infeção genital por leveduras, como candidíase
- nariz ou garganta inflamada (nasofaringite)
- tosse
- urinar em maior quantidade ou necessidade de urinar com mais frequência
- comichão
- erupção cutânea
- aumento da enzima amilase no sangue
- aumento da enzima lipase do pâncreas
- sede
- prisão de ventre

Observados pouco frequentemente

- tensão ou dor ao esvaziar a bexiga
- os resultados das análises ao sangue podem mostrar alterações nos níveis sanguíneos de gordura, um aumento dos glóbulos vermelhos (aumento do hematócrito) e alterações relacionadas com a função renal (diminuição da taxa de filtração e aumento dos níveis sanguíneos de creatinina)

Observados raramente

- feridas na boca
- fascíte necrotizante perineal (gangrena de Fournier), uma infeção grave dos tecidos moles dos órgãos genitais ou da área entre os órgãos genitais e o ânus

Observados muito raramente

- inflamação dos rins (nefrite túbulo-intersticial)

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Glyxambi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de ter sido violada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Glyxambi

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

- As substâncias ativas são a empagliflozina e a linagliptina. Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: manitol (E421), amido pré-gelatinizado (milho), amido de milho, copovidona, crospovidona, talco e estearato de magnésio.
Película de revestimento: hipromelose, manitol (E421), talco, dióxido de titânio (E171), macrogol 6000 e óxido de ferro amarelo (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

- As substâncias ativas são a empagliflozina e a linagliptina. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de empagliflozina e 5 mg de linagliptina.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: manitol (E421), amido pré-gelatinizado (milho), amido de milho, copovidona, crospovidona, talco e estearato de magnésio.
Película de revestimento: hipromelose, manitol (E421), talco, dióxido de titânio (E171), macrogol 6000 e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Glyxambi e conteúdo da embalagem

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são amarelo-pálidos, triangulares arqueados, de face plana e bordos biselados. Têm a impressão “10/5” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face. Cada lado do comprimido mede 8 mm de comprimento.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são rosa-pálidos, triangulares arqueados, de face plana e bordos biselados. Têm a impressão “25/5” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face. Cada lado do comprimido mede 8 mm de comprimento.

Glyxambi está disponível em blisters unidose perfurados em PVC/PVDC/alumínio.

As apresentações são de 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 e 100 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.